(98777(24)

121—128

动 物 学 研 究 1997, 18 (1): 121—128　　CN 53-1040/Q ISSN 0254-5853
ZoologicalResearch

综 述

人类艾滋病动物模型的研究现状

黄 海　贲昆龙　郑永唐
(中国科学院昆明动物研究所 650223)

R512.91

关键词 艾滋病，人类免疫缺陷病毒，动物模型
Key words AIDS, HIV, Animal model

动物模型是研究许多疾病不可缺少的工具。在人类与20世纪的头号病魔——艾滋病(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)作斗争的战役中，寻找合适的动物模型，一直是 AIDS 研究中的重大难题之一。自从发现人免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV, 包括 HIV-1 和 HIV-2)以来，科学家们就一直在寻找建立合适的动物模型用于 AIDS 的发病机制、药物治疗和疫苗的研究。近十年来，美国每年都举行一次国际性艾滋病非人灵长类模型专题研讨会。欧洲也成立了有9个实验室组成的欧洲艾滋病研究猴模型协作行动计划。作为一种理想的 AIDS 动物模型应具备6个条件：①能感染 HIV；②动物体型小，它的遗传、免疫、代谢等已研究得比较清楚；③靶细胞应该是 $CD4^+$ 淋巴细胞和巨噬细胞为主；④靶器官应包括血液、淋巴组织和脑；⑤传染方式应类似 HIV；⑥有一短暂的潜伏期，发病症状与人 AIDS 相似(Schellekens 等，1990)。但是至今仍未发现符合上述全部条件的理想的动物模型。关于艾滋病的动物模型已有专门的著作或评论(Gartner, 1989; Schellekens 等，1990)，本文结合最新进展，对各种艾滋病的动物模型作一简单评述。根据动物的进化程度，AIDS 研究的动物模型可以分为灵长类和非灵长类动物模型两大类。

1 灵长类动物

1.1 人免疫缺陷病毒-1 (HIV-1)

早在1984年 Alter 等就用 AIDS 病人的血浆成功地使黑猩猩(*Pan trogodytes*, chimpanzee)感染上 HIV-1，3只动物中有2只接种后10—12周内血清转阳，其中1只动物出现淋巴腺病达32周，暂时性 T4/T8 值倒置，抗体至少保持48周，但不出现机会性感染(Alter, 1984)。另一项研究表明静脉注射病毒培养上清，或动物自身的经体外感染 HIV 的外周血单个核细胞(PBMC)，或已感染动物的全血，1个月内5只未成年动物全部出

本文1995年10月6日收到

现抗 HIV-1 的 IgG 抗体，3 只出现 IgM 抗体，且从 PBMC 中分离出病毒。T_4 细胞出现一过性下降，但是未见动物发病。同笼密切接触达 1 年的动物没有发现血清抗体转阳(Fultz，1986)。由于黑猩猩能对活病毒产生免疫应答，现在多用它来进行疫苗的研制，主要是重组病毒蛋白或减毒的病毒的安全性试验、药物治疗、病理研究，特别是对其不发病的机理研究。近来，有关的科学家呼吁对进行过 AIDS 研究的黑猩猩实行退休制度，即应该一直饲养它们，而不是象其它动物那样在实验后处死(van Akker，1994)。但是由于黑猩猩是濒临灭绝的珍贵动物，饲养和维持费太高，这种动物模型受到很大限制[1]。

1988 年 Lusso 等报告，以 10^6 $TCID_{50}$ 的 $HIV-1_{IIIB}$ 静脉接种，成功地使长臂猿(*Hylobates lar*)感染上了 HIV-1，可测定到抗 HIV 囊膜蛋白(ENV) 和核心蛋白的抗体，从有丝分裂原激活过的 PBMC 分离出有感染力的病毒，可见到淋巴腺病变、中性和嗜酸性粒细胞增多症等，但未见淋巴细胞减少和 $CD4^+$ 细胞数下降。体外实验表明，以灭活的病毒颗粒，重组的病毒蛋白 gp120，gp160 刺激接种动物的 T 细胞后，2 只动物的 T 细胞 DNA 合成增加，大部分动物的 T 细胞 IL-2R 表达增加；4 只动物中有 1 只的 PBMC 以 $HIV-1_{IIIB}$、$HIV-1_{RF}$ 病毒颗粒刺激后，IL-2 的分泌明显增加，而 $HIV-1_{MN}$ 对 4 只动物的 PBMC 的 IL-2 分泌都有抑制作用。有 1 只动物的特异性细胞毒 T 细胞可直接攻击表达 HIV-1 gp120、gag 蛋白的自体细胞，这对研究 HIV 感染后的细胞免疫有重要价值(Lusso，1988)。但是同黑猩猩一样，长臂猿也属于珍稀动物，使这类实验研究受到极大的限制。

1992 年，Agy 等首先成功地使 2 只豚尾猴(*Macaca nemestrina*)感染上 $HIV-1_{LAI}$，体内能分离到病毒，并出现抗体，诱发中枢性神经系统病变(Agy，1992)。进一步的研究表明，以多种 HIV-1 毒株分别感染动物，在动物接种后 4 周起，抗病毒抗体一直保持阳性，接种的 6 只动物中有 5 只出现中和抗体。在接种后 2—8 周 PBMC 培养结果为阳性，10—40 周为阴性，但 PCR 检测全为阳性(Frumkin，1993)。病毒亦侵犯中枢神经系统，尸检结果表明，动物出现软膜蛛网膜炎、伴发性脉络膜神经丛炎、外周血管成套、白质异常等病变，类似人艾滋病症状，但是在这些组织中未检出抗原(Anderson，1994)。豚尾猴对 HIV 不同毒株的易感性不同，接种体外感染并表达 HIV-1 的自身细胞可使动物感染，6—8 周可从淋巴结中分离出病毒，38 周后可从 PBMC 分离出病毒，动物亦出现抗体但不发病，CD4/CD8 比例无变化(Gartner，1994)。这一系列的报道都证明，豚尾猴能够作为一种新的动物模型，对研究 HIV 的病理发生、治疗、疫苗、母婴传播以及 AIDS 流行病学等都有重要的价值。

1.2 人免疫缺陷病毒-2（HIV-2）

自 1986 年发现 HIV-2 以来，目前已用 HIV-2 成功地感染了狒狒、恒河猴、食蟹猴。静脉注射 $HIV-2_{UC2}$ 给 6 只狒狒(*Papio cynocephalus*)，6 周后，全部动物血清转阳，其中 4 只动物出现淋巴腺病，3 只动物在 18—24 周内 $CD4^+$ 细胞数下降。一只出现严重的 AIDS 症状，尸检表明淋巴结滤泡数下降，出现扩散性纤维瘤病和淋巴细胞性间质性肺炎，另一只出现淋巴结滤泡融化、秃发和纤维性皮肤损伤。其余动物继续静脉注射

---

1 最近，美国 Yerkes 灵长类中心在 13 只黑猩猩上感染 HIV-1 病毒之后十多年，发现 1 只黑猩猩患 AIDS 后死亡，主要症状为严重的贫血(见 Primate Newletter，1996)。

$HIV-2_{UC14}$ 后，出现持续性感染（Barnett，1994）。静脉注射 $HIV-2_{UC1}$、$HIV-2_{UC2}$、$HIV-2_{UC3}$、$HIV-2_{UC7}$ 的培养上清或病毒感染的细胞给恒河猴(*Macaca mulata*)，2—4 周后血清转阳，一只动物在 2 年后出现腹泻、体重下降，其余动物无临床症状，CD4 / CD8 比例正常(Castro，1991)。静脉注射 $HIV-2_{PEI-2}$ 给食蟹猴（*M. fascicularis*，cynomolgus)，可从动物身上分离出病毒，病毒具有高逆转录酶活性和高合胞体形成率。静脉注射 $HIV-2_{SBL-K135}$、$HIV-2_{SBL-6669}$，22 只动物全部血清转阳，$CD4^+$ 细胞数正常(Schellekens 等，1990)。静脉注射 $HIV-2_{PO-30bA}$ 和 $HIV-2_{33215}$，导致多腺体病变（polyadenopathy)和腹泻，血清阳性，可分离出病毒（Wakrim，1994)。以 $HIV-2_{EHO}$ 感染豚尾猴，感染后 6 周内 8 只动物全部出现 $CD4^+$细胞数减少，其中 5 只动物出现机会性感染(McClure，1994)。2 只动物感染 $HIV-2_{KR}$ 后再感染 $HIV-2_{287LN}$（从感染 $HIV-2_{EHO}$ 的豚尾猴上分离出来的)，$CD4^+$ 细胞数正常，而单独感染 $HIV-2_{287LN}$ 后，动物的 $CD4^-$ 细胞数 6 周内减少 5%（Scheibel，1994)。以同样方式用 HIV-1 去感染上述动物未能成功，提示 HIV-1 和 HIV-2 的特性很不相同（Otten，1994)。

1.3 猴免疫缺陷病毒（SIV）

现已从非人灵长类动物中分离出近 30 种猴免疫缺陷病毒分离物，统称猴免疫缺陷病毒（simian immunodeficiency virus，SIV)。按其分离的来源和种系发生，可归为 5 大类（表 1）。这些 SIV 的细胞受体为 CD4，SIVcpz 含有 HIV-1 特有的 *vpu*，SIVsm 和 SIVmac 含有 HIV-2 的特有基因 *vpx*。在亲缘关系上 SIVcpz 与 HIV-1 更接近，而 SIVsm 和 SIVmac 与 HIV-2 更接近。至目前为止，在自然状态下只有旧大陆猴感染 SIV，同一病毒对不同种类的猴子会产生很不相同的致病性(表 1)。目前对 SIV 的研究多集中在 SIVmac 和 SIVsm 上，因为这两种病毒能在多种猕猴属动物身上引发致死性免疫缺陷综合症，同时伴发 $CD4^+$ 淋巴细胞下降、机会性感染、病毒性脑膜脑病。这些都与人类 AIDS 类似，因此现常以这两株病毒感染动物作为人类 AIDS 研究用的重要的动物模型(Hirch，1994)。由于近来发现 SIV 会感染违反规定进行操作的实验室工作人员，且出现血清转阳，所以在从事 SIV 有关的动物模型研究时，必须严格按照操作规程（Khabbaz，1994)。

1.4 嵌合的猴 / 人免疫缺陷病毒（SHIV）

将 SIV 的部分基因以 HIV-1 基因替代，构建成嵌合病毒——猴 / 人免疫缺陷病毒(simian / human immunodeficiency virus，SHIV)，以研究 HIV 不同基因的功能以及病毒与宿主的相互作用。例如，将 SIVmac239 的 tat、rev、env 基因替换为 $HIV-1_{Lai}$ 的 tat、rev、vpu、env 基因，静脉接种这种 SHIV 给恒河猴、食蟹猴。在接种后的 1—2 周内，可以从所有接种的动物血液中检出高滴度的嵌合病毒，2—4 周内血清转阳，CD4 / CD8 比例倒置，$CD4^-$ 细胞数下降并出现淋巴腺病。这些动物可用于研究对囊膜蛋白的免疫反应与变异病毒增殖的相互关系（Dunn，1995)。当以 $SHIV_{SF33}$、$SHIV_{SF162}$ 静脉接种恒河猴后发现，不同 HIV 毒株来源的 env 基因对 SHIV 的致病性有不同的影响：$SHIV_{SF33}$ 可在动物身上诱发 SIVmac239 感染类似的病毒血症，外周血淋巴结中的病毒量为 $SHIV_{SF162}$ 感染动物的 10—100 倍，抗 gp160 抗体滴度也比 $SHIV_{SF162}$ 感染的动物高，这一模型适于分析 env 基因的作用和评价针对 env 蛋白抗原的疫苗(Luciw，1995)。

表1 SIV的分组和实验感染的致病性

Tab.1 Classification and experimental pathogenicity of SIVs

病毒株来源	病毒株名称	实验动物感染的致病性 动物种类	症状	参考文献
1 白眉猴(*Cercocebus atys*, sooty mangabey)和恒河猴组SIV				
白眉猴	SIVsm	白眉猴	产生微弱中和抗体，但不发病。	Putkonen, 1989
		食蟹猴	5只动物感染后全部引发淋巴腺病，74—226天后可分离到病毒，12—31天出现抗体，CD4/CD8值下降。	
		豚尾猴	6只动物中有5只出现脑炎，抗体滴度很低。	Novembre, 1995
		恒河猴	6只动物中有2只出现脑炎，抗体滴度很高。	
恒河猴	SIVmac	恒河猴	持续性腹泻、消瘦，CD4/CD8值下降，外周淋巴腺病，机会性感染，70%的动物感染后1年内死亡。	Simon, 1994
豚尾猴	SIVmne	豚尾猴	3只动物中有2只感染3周后出现抗体；其中1只80周死于腹泻、贫血、消瘦；抗体阴性的1只15周后死于消耗性疾病。	Benveniste, 1988
		恒河猴	3只动物感染3周后全部出现抗体；2只动物66—87周死于腹泻、贫血、消瘦。	
		食蟹猴	6只动物感染后3周内全部产生抗体和持续性病毒血症，2只出现消耗性疾病，1只死亡。	Tsai, 1993
食蟹猴	SIVcyn	食蟹猴	未见详细报道。	
断尾猴*	SIVstm	断尾猴	感染动物25%在3个月内死于猴艾滋病。	
2. 非洲绿猴(African green monkey)组SIV**				
非洲绿猴	SIVagm	非洲绿猴	不发病。	Honjo, 1990
		恒河猴	无致病性。	
		豚尾猴	1只豚尾猴接种后死于机会性感染肺囊虫。	
		食蟹猴	3只动物感染后于2—15周内可全部检出抗体，2周内可检出抗原，其中2只可从脾脏、淋巴结检出抗原，动物不发病。	
3. 戴氏长尾猴(*C. mitis*, *Syke's monkey*)组SIV				
戴氏长尾猴	SIVsyk	戴氏长尾猴	感染后产生抗体，但不发病。	Emau, 1991
4 狒狒(*P sphinx*, *mandrill*)组SIV				
狒狒	SIVmnd	狒狒	血清可长时间保持阳性达4年，与HIV-1抗血清、SIVagm抗血清有很弱交叉反应。	Tsujimoto, 1988
5 黑猩猩组SIV				
黑猩猩	SIVcpz	黑猩猩	出现持续性血小板减少症，血浆病毒血症，CD4+细胞数下降很少。	Heeney, 1994

*断尾猴(*M. arctoides*, stump-tailed macaque);

**SIVagm包括SIVagmver、SIVagmgri、SIVagmtan、SIVagmsab，分别从黑手长尾猴(*Cercopithecus pygerythrus*, vervet)、黑脸长尾猴(*C. aethiops aethiops*, grivet and *C. a. tantalus*, tantalus)、绿猴(*C. sabaeus*, sabaeus)中分离到。

1.5 D型猴逆转录病毒(SRV)

以旧大陆猴（包括我国的某些灵长类动物）为天然宿主的猴D型逆转录病毒(simian AIDS type D retrovirus, SRV)会引起猴艾滋病。目前已分离出5种SRV血清型，其中3种已经克隆出来，分别为SRV-1、SRV-2和SRV-3。SRV可感染恒河猴、豚尾猴、食蟹猴、断尾猴、戴帽猴(*M. radiata*)、台湾岩猴(*M. cyclopis*)、苏拉威西猴(*M. nigra*)、日本猴(*M. fuscata*)和熊猴（*M. assamensis*)。体外、体内实验表明，此类病毒可感染T、B淋巴细胞、成纤维母细胞、唾腺上皮细胞、胰腺、支气管上皮及生殖道，但此类病毒的

受体未能确定。病猴出现持续性全身淋巴结肿大，条件性感染，病毒血症等，严重者 2—3 月死亡，常在猴群中引起暴发性流行，危害很大。此类病毒还未见有感染人的报道。虽然有人用它研究人类艾滋病的药物治疗，但是由于 SRV 为肿瘤病毒属成员，与 HIV 在氨基酸序列上无明显的同源性，遗传学上亦无密切联系，所以在人类 AIDS 研究方面受到一定程度的限制（陈志斌等，1992）。

2 小鼠

将艾滋病人的临床标本或培养的 HIV 悬液感染新生小鼠、大鼠、仓鼠、豚鼠未获成功。接种 HIV 的小鼠死亡率升高，病症为机会性感染、肿瘤，部分动物出现纤维化脾和淋巴细胞异常，但在血中查不到 HIV 及其抗体。以 ConA 激活的小鼠脾细胞与 HIV 感染的人 T 细胞培养的上清液共培养，在 IL-2 作用下，脾细胞生长并形成产病毒的细胞株，以该细胞株或人 T 细胞产生的 HIV 静脉、腹腔接种 Balb／C 小鼠、Lewis 大鼠，小鼠出现细胞免疫功能异常，抗体、抗原检测阳性。大鼠则呈一过性抗体反应(Spertzel, 1991)。

目前在重度联合免疫缺陷鼠上移植人体有关器官和组织建立嵌合体鼠（reconstituted mice)模型取得较满意的效果。Namikawa 等在重度联合免疫缺陷小鼠上接种新生儿胸腺、淋巴结后、直接在胸腺、淋巴结接种 HIV-1，组织化学和原位杂交表明病毒能在这些组织内复制(Namikarna，1988)。Mosier 等在重度联合免疫缺陷鼠血液内输入成人的 PBL 后，发现动物能分泌人免疫球蛋白（Mosier，1988)，以纯化病毒或感染病毒的人细胞系接种动物，从脾脏、淋巴结、外周血淋巴细胞中可检出病毒，但大多数小鼠健康，其中 15%的小鼠出现消耗性症状和血浆内肿瘤坏死因子升高的现象，这有助于抗 HIV 药物研究(Schellekens 等，1990)。Kullmann 等在鼠肾囊接种新生儿胸腺、肝组织，在鼠外周血内人 T 细胞含量最高可达 6.4%，静脉接种 HIV-1，在胸腺内可检出 HIV-1，且 T 细胞从胸腺迁移，引起外周 HIV-1 感染。此模型对研究 HIV-1 的母一胎垂直感染可能会有一定意义(Kollmann，1994)。

转基因小鼠的出现为 HIV 动物模型的研究开辟了新天地，目前主要有 4 种转基因鼠用于 AIDS 研究（Klotman，1995)，现分述如下：

1) *tat* 转基因鼠：将 *tat* 基因包括 LTR 基因转入小鼠，小鼠出现皮肤瘤，在表皮中能检出 *tat* 基因；F1 子代中，12—18 个月出现红斑、血管性皮肤瘤(vascular skin tumors)，但这些肿瘤细胞中并未检出 *tat* 基因，这与艾滋病人的卡波济氏肉瘤（Kaposi's sarcoma)切片上未查出 HIV-1 一样。此模型主要用于研究卡波氏肉瘤的病理。

2) *LTR* 转基因鼠：在已建立的 4 个 *LTR*／CAT（氯霉素转乙酰基酶)转基因鼠的淋巴细胞、单个核细胞上，CAT 表达很低，但在表皮中的朗罕氏细胞中却很高。在以 *LTR*-nef 建立的 5 个鼠系中的 4 个上发现 *nef* 基因可在表皮生发层细胞中表达。另外紫外线可加速 *LTR* 在 *LTR*／LacZ(β-半乳糖苷酶大肠杆菌基因)、*LTR*／Luciferase（虫萤光素酶)、*LTR*-β-galactosidase（β-半乳糖苷酶）等转基因鼠的表皮中转录。本模型对研究 *LTR* 的作用很有用。

3) *nef* 转基因鼠：为了使转入的 *nef* 基因只在 T 细胞表达，设法使 pNL4-3 克隆病毒

株中的*nef*基因在鼠CD3增强子/启动子控制之下，发现该种转基因鼠外周$CD4^+$细胞数量下降，而$CD8^+$细胞数不变。Lindemann等设法将$HIV-1_{Bru}$的*nef*基因接在鼠T细胞受体Vβ8.3的β链增强子/启动子控制之下，得到的3个不同的转基因动物鼠系中，大多数动物在4—6个月内死亡，并伴有$CD4^+$细胞数的下降、胸腺萎缩、脾肿大和淋巴腺病等症状。对其它病毒感染的易感性增加；在胸腺萎缩之前，胸腺内可测定到*nef*的表达。

4）全病毒基因转基因鼠：1988年获得7只病毒全序列转基因鼠(克隆株pNL4-3)。转基因鼠会发生淋巴腺病，脾肿大，胸腺萎缩，肺部感染和棘皮症等病变。从脾脏、淋巴结，皮肤中可检出HIV，但免疫抑制不明显，未发现T细胞感染及数量降低，其中1只动物出现HIV-1 gp120、p65抗体。F1代杂合子生长缓慢，最终在出生后1月内死亡。可惜此鼠系已经意外地丢失了。

此外，还有人利用鼠白血病病毒（murine leukemia virus，MuLV)来进行AIDS的研究工作。例如，具有免疫抑制作用的Friend-MuLV、Raucher-MuLV；能够母婴传播，并通过哺乳传染的Moloney-MuLV；导致免疫缺陷综合症的LP-BM5 MuLV；具有嗜神经性毒性的Cas-Br-E MuLv，以及除导致神经性疾病外还能破坏T细胞，产生严重免疫缺陷的Moloney TS-1 MuLV毒株。虽然曾经利用PCR技术进行过野生小鼠慢病毒的普查，至今未发现小鼠慢病毒(Schellekens等，1990)。

3 其它哺乳类动物

3.1 猫

从猫身上分离到了猫免疫缺陷病毒(feline immunodeficiency virus，FIV)。体外培养FIV感染的猫的外周血细胞，测定其逆转录酶活性，其变化与HIV感染H9细胞的测定结果极为相似。以免疫荧光和蛋白印迹检测表明FIV阳性血清与HIV无交叉反应(Pedersen，1987)。自然状态下猫感染FIV后将导致AIDS类似的症状；人工感染的动物在急性期过后便成为长期带毒者（Schellekens等，1990)。

3.2 兔

1988年，利用兔T细胞系和巨噬细胞系在体外感染HIV-1获得成功。以感染HIV-1的人T细胞系通过静脉注射兔子，在6星期后血清转阳性，并从PBL中分离出HIV-1。如果以HIV-1/HTLV-1共同感染兔子，动物出现严重腹泻、体重下降等症状，尸检表明脾肿大，肺淋巴细胞浸润。但不出现持续性病症(Kulaga，1989)。Filice等先用巯羟基乙酸盐诱发兔子产生无菌性腹膜炎，然后腹腔注射HIV-1感染的细胞或培养上清。以ELISA法检测出HIV-1抗原和p24抗体，发现可维持1年以上，电镜检查阳性，但动物不出现任何症状(Filice，1988)。

3.3 马、牛、羊等大型动物

有人曾以马传贫病毒（equine infectious anemia virus)作为AIDS疫苗的动物模型；还有人将临床标本及细胞培养的HIV-1皮下接种马，部分马中出现一过性抗体，但无其他感染症状。另外，牛免疫缺陷样病毒（bovine immunodeficiency-like virus)、山羊关节炎脑炎病毒（caprine arthritis encephalitis virus，CAEV)、绵羊进行性肺炎病毒（ovine

progressive pneumonia virus, OPPV)等的研究，对了解 HIV 特性也有一定帮助。

此外鸟类白血病病毒 B 亚型(avian leukosis virus subgroup B)，网状内皮组织增殖病毒(reticuloendotheliosis virus)都能引起鸟类严重的免疫抑制（包括体液免疫和细胞免疫），但由于鸟类与哺乳类亲缘关系相去太远了，故现在很少以这类病毒来间接地研究 HIV。

4 结束语

如前所述，人们在寻找合适的人类艾滋病动物模型方面已经做了大量的研究工作，取得不少进展。由于灵长类免疫系统的细胞和分子特性与人类的十分接近，人类艾滋病的灵长类动物模型就显得特别重要。重度联合免疫缺陷的鼠-人嵌合体和 HIV 转基因小鼠的研究，对于了解 HIV 的发病机理和潜在的人类艾滋病转基因治疗都有重要意义。虽然人类在寻找艾滋病研究的动物模型方面已经取得了显著的成绩，但是还远没有达到人类艾滋病研究所需要的目标，仍然急需各国科学家进一步努力。

参 考 文 献

陈志斌，贲昆龙，1992. 猴艾滋病与D型逆转录病毒 动物学研究，**13**(2)：193—199

Agy M B, Frumkin R L, Corey L *et al*, 1992. Infection of *Macaca nemestrina* by human immunodeficiency virus type 1 *Science*, **257** 103-106

Agy M B, Frumkin L, Florey M *et al*, 1994. Infection of *Macaca nemestrina* by human immunodeficiency virus type 1 a new primate model for HIV-1 infection. *J. Med. Primatol.*, **23**(4): 241.

Alter H J, Eichberg J W, Masur H *et al*, 1984. Transmission of HTLV-Ⅲ from human plasma to chimpanzee an animal model for the acquired immunodeficiency syndrome. *Science*, **226**: 549-552.

Anderson D M, Agy M B, Bowden D *et al*, 1994 HIV infection in non-human primates: the *Macaca nemestrina* model. *Virus Res*, 32: 269-282.

Barnett S W, Murthy K K, Herndier B G *et al*, 1994. An AIDS-like condition induced in baboons by HIV-2. *Science*, **266**: 642-646

Benveniste R E, Arthur L O, Tasi C C *et al*, 1988. Inoculation of baboons and macaques with simian immunodeficiency virus Mne, a primate lentivirus, closely related to human immunodeficiency virus type 2. *J. Virol*, **62**(6): 2091-2107

Castro B A, Nepomuceno M, Lerche N W *et al*, 1991. Persistent infection of baboons and rhesus monkeys with different strains of HIV-2. *Virol.*, **184**: 219-226

Dunn C S, Beyer C, Schmitt D *et al*, 1995 Infection of cynomologus and rhesus monkeys with an SIVmac239 chimeric virus expressing env, tat, rev and vpu of $HIV\text{-}1_{Lai}$ results in high viral loads associated with lymphocytes of blood and lymhnode. *J. Med Primatol.*, **24**(4) 209.

Emau P, Mcclure H M, Isahakia M *et al*, 1991 Isolation from African Sykes' monkey (*Cercopithecus mitis*) of a lentivirus related to human and simian immunodeficiency viruses. *J. Virol*, **65**(4): 2135-2140.

Filice G, Cereda P M, Varnier O E, 1988. Infection of rabbits with human immunodeficiency virus. *Nature*, **335**: 366-369.

Frumkin L R, Agy M B, Coombs R M *et al*, 1993. Acute infection of *Macaca nemestrina* by human immunodeficiency virus type 1 *Virol.*, **195**: 422-431.

Fultz P N, Mcclure H M, Aderson D C *et al*, 1986. Persistent infection of chimpanzees by human T-lymphotropic virus type Ⅲ/lymphadenopathy-associated virus: a potential model for acquired immunodeficiency syndrome *J Virol.*, **58**: 116-124.

Gartner S, Liu Y, Polonis V *et al*, 1994 Adaptation of HIV-1 to pigtailed macaques. *J. Med. Primatol.*, **23**: 155-163.

Gardner M B, Luciw P A *et al*, 1989. Animal models of AIDS. *FASEB J.*, 3: 2593-2606.

Heeney J, Kestens L, Schuitemaker H *et al*, 1994. Unique differences scharacterize natural versus experimental lentivirus infection in chimpanzees. *J. Med Primatol.*, 23(4): 243-244.

Hirsch V M, Johnson P R, 1994. Pathogenic diversity of simian immunodeficiency virus. *Virus Res.*, 32: 83-203.

Honjo S, Narita T, Kobayashi R *et al*, 1990. Experimental infection of African green monkeys and cynomolgus monkeys with a SIVagm strain isolated from a healthy African green monkey. *J. Med. Primatol*, 19: 9-20.

Khabbaz R F, Heneine W, George J R *et al*, 1994. Brief report: infection of a laboratory worker with simian immunodeficiency virus. *N Engl. J. Med.*, 172-177.

Kollmann T R, Pottoello-Mantovani M, Zhang X *et al*, 1994. Disseminated human immunodeficiency virus 1 (HIV-1) infection in SCID-hu mice after peripheral inoculation with HIV-1 *J. Exp. Med.*, 179: 513-522.

Kulaga H, Folks T, Rutledge R *et al*, 1989 Infection of rabbits with human immunodeficiency virus 1 *J. Exp Med*, 169: 321-326.

Klotman P E, Rappaport J, Ray P *et al*, 1995. Transgenic models of HIV-1 *AIDS*, 9: 313-324.

Luciw P A, Pratt-Lowe E, Shaw K E S *et al*, 1995. Persistent infection of rhesus macaques with T-cell-line-tropic and macrophage-tropic clones of simian / human immunodefociency viruse (SHIV). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92: 7490-7494.

Lusso P, Markham P D, Ranki A *et al*, 1989. Cell-mediated immune response toward viral chronically infected with human immunodeficiency virus-1. *J.Immunol*, 141: 2467-2473.

McClure J, Scheibel M, Steele J *et al*, 1994. HIV-2 macaque model for HIV infection pathogenesis. *J. Med. Primatol.*, 23(4): 244-245.

Mosier D E, Gulizia R J, Baird S M *et al*, 1988 Transfer of a functional human immune system to mice with severe combined immunodeficiency. *Nature*, 335: 256-259.

Namikama R, Kameshima H, Lieberman M *et al*, 1989. Infection of the SCID-hu mouse by HIV-1. *Science*, 242: 1684-1686

Novembre F J, Saucier M M, Klumpp S A *et al*, 1995. A neurotopic SIV derived from a sooty mangabey demostrates varied pathogenesis for pig tailed and rhesus macaques. *J. Med. Primatol.*, 24(4): 197.

Otten R A, Brown B G, Simon M *et al*, 1994. Differential replication and pathogenic effects of HIV-1 and HIV-2 in *Macaca nemestrina AIDS*, 8: 297-306

Pedersen N C, Ho E W, Brown M L *et al*, 1987. Isolation of a T-lymphotropic virus from domestic cats with animmunodeficiency-like syndrome. *Science*, 235:790-793.

Putkonen P, Thorstensson R, Benthiu R *et al*, 1989. Experimental infection of cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) with simian immunodeficiency virus (SIVsm). *J. AIDS*, 2: 259-365.

Scheibel M S, Steele J, Dorofeva N *et al*, 1994. Macaca nemestrina infected with HIV-2(287LN) have a rapid decline in CD4 positive lymphocytesin the peripheral blood and lymphnode. *J Med. Primatol*, 23(4): 247.

Schellekens H, Horzinek M C, 1990. Animal models in AIDS. London: Elservier Science Publishers Biomedical Division 1-380.

Simon M A, Brodie S J, Sasseville V G *et al*, 1994 Immunopathogenesis of SIVmac. *Virus Res*, 32: 227-251.

Spertzel R O, 1991. 见：王哲译，人免疫缺陷病毒感染的动物模型. 上海实验动物科学. 11（1）：58—59.

Tsai C C, Follis K E, Grant R F *et al*, 1993. Infectivity and pathogenesis of titered dosages of simian immunodeficiency virus experimentally inoculated into long tailed macaques (*Macaca fascicularis*). *Lab Ani. Sci*, 43(5): 411-416.

Tsujimoto H, Cooper R W, Kodama T *et al*, 1988. Isolation and characterization of simian immunodeficiency virus from man drills in Africa and its relationship to other human and simian immunodeficiency viruses. *J. Virol.*, 62 4044-4050.

van Akker R, Balls M, Eichberg J M *et al*, 1994. Chimpanzees in AIDS research: A biomedical and bioethical perspective. *J Med. Primatol.*, 23 49-51

Wakrim L, Nicol I, Grandr L *et al*, 1994. Adaptation of human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) primary isolates to the *in vivo* replication in macaque *J Med. Primatol.*, 23(4): 247-248.